

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-093227

(43)Date of publication of application : 28.04.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/415
A61K 31/44
// C07D409/06
C07D409/14
(C07D409/06
C07D233:00
C07D339:00)
(C07D409/14
C07D213:00
C07D233:00
C07D339:00)
(C07D409/14
C07D233:00 :
C07D317:00 -
C07D339:00)

(21)Application number : 60-233878

(22)Date of filing : 19.10.1985

(71)Applicant : NIPPON NOHYAKU CO LTD

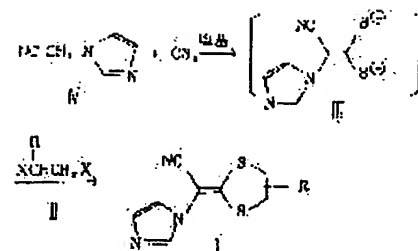
(72)Inventor : SEO AKIRA
SUGANO HIDEO
HASEGAWA NOBORU
IKEDA KENICHI
MUNECHIKA YUKIMI
OMI TETSUTO
KONAKA SHIGEO
UCHIDA MATAZAEMON

(54) ANTIMYCOTIC AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an antimycotic agent containing a specific ketene S,S-acetal as an active component and useful for the remedy of mycoses of man and animal.

CONSTITUTION: The objective antimycotic agent contains the compound of formula I (R is H, 1W8C alkyl, 3W6C cycloalkyl, halogen, etc.) as an active component. The compound of formula I can be produced by reacting 1-cyanomethylimidazole of formula IV with CS₂ in the temperature and reacting the resultant intermediate of formula III with an alkyl dihalide of formula II (X is halogen, mesyloxy, etc.) without separating the intermediate from the reaction system. The compound of formula I can be used for the remedy of local mycosis, mucous infection and systemic mycosis caused by fungi belonging to Trichophyton genus or Candida genus.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

BEST AVAILABLE COPY

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

This Page Blank (uspto)

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-93227

⑪ Int. Cl.

A 61 K 31/415
31/44

識別記号

ADZ

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)4月28日

※ 審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 抗真菌剤

⑮ 特 願 昭60-233878

⑯ 出 願 昭60(1985)10月19日

⑰ 発 明 者	瀬 尾	明	大和高田市幸町 6 番 2 - 312 号
⑰ 発 明 者	菅 野	英 夫	茨木市白川 3 - 2 番 2 - 708
⑰ 発 明 者	長 谷	川 暢	茨木市上穂積 1 - 2 - 27
⑰ 発 明 者	池 田	健 一	千葉市都賀の台 1 - 13 - 13
⑰ 発 明 者	棟 近	由 記 美	橋本市東家 3 の 8 の 1
⑰ 発 明 者	近 江	哲 人	河内長野市西之山町 1 丁目 28
⑰ 発 明 者	小 中	重 夫	羽曳野市高鷲 4 - 9 番 4 - 213
⑰ 発 明 者	内 田	又 左 衛 門	河内長野市大師町 14 - 22
⑰ 出 願 人	日本農薬株式会社		東京都中央区日本橋 1 丁目 2 番 5 号
⑰ 代 理 人	弁理士 萼 優 美		外 1 名

最終頁に続く

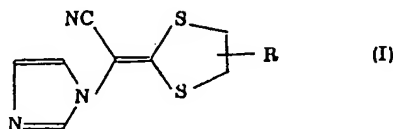
明 細 書

1. 発明の名称

抗真菌剤

2. 特許請求の範囲

(I) 一般式(I):



〔但し、式中、

R は水素原子；炭素原子数 1 乃至 8 のアルキル基；炭素原子数 3 乃至 6 のシクロアルキル基；メチレン基；低級アルケニル基；ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルバモイル基、アシル基若しくはアルケノイルオキシ基で置換された低級アルキル基；

(R₁ は水素原子、ハロゲン原子、

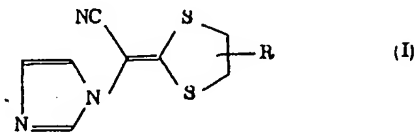
直鎖又は分枝鎖状の低級アルキル基、低級アル

コキシ基、ハロアルコキシ基、フェノキシ基、メチレンジオキシ基を示し、m は 1 乃至 3 の整数を示す) で表わされるフェニル基；ベンジル基；メチレンジオキシベンジル基；フェノキシアルキル基；ハロゲン原子によって置換されたフェノキシアルキル基；ナフテル基又は置換されていてもよいビリジル基を示す。〕

で表わされる化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗真菌剤。

3. 発明の詳細な説明

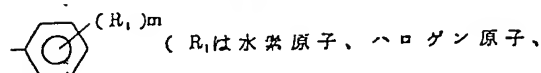
本発明は一般式(I):



〔但し、式中

R は水素原子；炭素原子数 1 乃至 8 のアルキル基；炭素原子数 3 乃至 6 のシクロアルキル基；メチレン基；低級アルケニル基；ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルチ

オ基、カルバモイル基、アシル基若しくはアルケノイルオキシ基で置換された低級アルキル基；



直鎖又は分枝鎖状の低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルコキシ基、メチレンジオキシ基を示し、 m は1乃至3の整数を示す)で表わされるフェニル基；ベンジル基；メチレンジオキシベンジル基；フェノキシアルキル基；ハロゲン原子によって置換されたフェノキシアルキル基；ナフテル基又は置換されていてもよいピリジル基を示す。)

で表わされる化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗真菌剤に関する。

本発明者らは、ケテンS、S-アセタールについて鋭意検討を重ねた結果、上記一般式(I)で表わされる化合物が抗真菌剤として有用であることを見いだして本発明を完成させたものである。

一般式(I)で表わされる化合物は、下記に示す

ノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチレンホスホロアミド、水等を挙げることができる。これらの溶媒は、単独でも使用されるが、混合しても使用することができる。

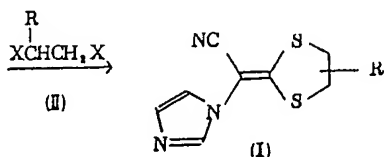
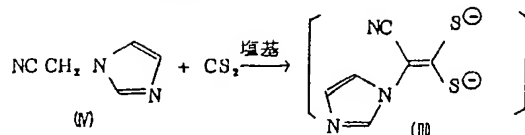
本発明で使用できる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができ、これらは、個体のまま使用することもできるし、溶液に溶解させて使用することもできる。

反応温度は0乃至100℃の範囲から選択すれば良いが、特に室温附近で反応を行うのが好ましい。

反応時間は、0.5乃至24時間の範囲から適宜選択すれば良い。

塩基の使用量は、構造式(IV)で表わされる1-シアノメチルイミダゾール1モルに対し2乃至4倍モルの範囲から選択すれば良い。

方法によって製造できる。



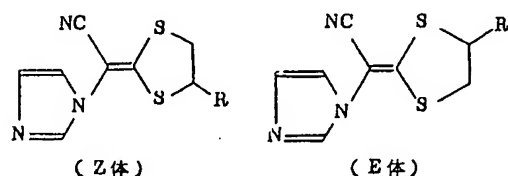
(但し、式中Rは前記に同じ、Xはハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基を示す。)

即ち、構造式(IV)で表わされる1-シアノメチルイミダゾールと二硫化炭素を塩基及び溶媒の存在下反応を行い構造式(III)で表わされる中間体とし、この中間体を単離することなく一般式(IV)で表わされるアルキルジハライド類、と反応させることによって一般式(I)で表わされる化合物を得ることができる。

本発明で使用できる溶媒としては本反応の進行を阻害しないものであれば良く、例えばメタ

反応終了後反応液を常法どおり処理すれば良く、例えば適当な溶媒で抽出分離し、更に再結晶又はカラムクロマトグラフィー法により精製することができる。

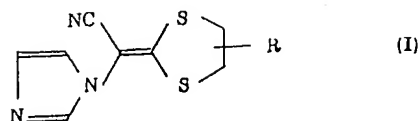
一般式(I)で表わされる化合物は、多くの場合下記に示される2種類の幾何異性体の混合物として得られる。



上記のZ体及びE体の混合物は、多くの場合適当な分離手段、例えば再結晶法、クロマトグラフィー法等で各々の異性体に単離できる。

本発明は幾何異性体、即ちE体及びZ体並びに両者の任意の割合の混合物全てを包含するものである。

本発明の一般式(I)で表わされる化合物の代表例を第1表に示す。



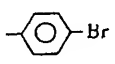
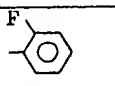
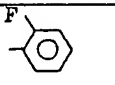
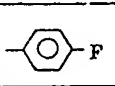
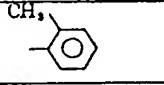
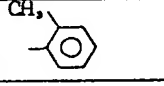
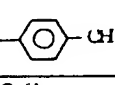
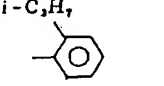
第 1 表









化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
1	H	融点 126.5℃
2	CH ₃	融点 97.6℃
3	C ₂ H ₅	n_D^{17} 1.6246
4	n-C ₄ H ₉	n_D^{27} 1.6065
5	i-C ₄ H ₉	融点 86.7℃ (Z体)
6	i-C ₄ H ₉	融点 55.8℃ (E体)
7	n-C ₆ H ₁₃	n_D^{27} 1.5830
8	i-C ₆ H ₁₃	融点 73.3℃ (Z体)

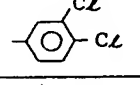
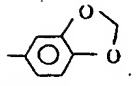
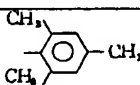
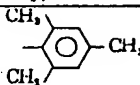
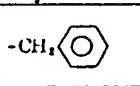
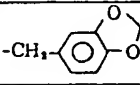
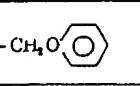
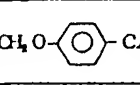
化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
9	i-C ₄ H ₉	融点 118.1℃ (E体)
10	s-C ₄ H ₉	n_D^{16} 1.6011 (Z体)
11	s-C ₄ H ₉	n_D^{16} 1.6089 (E体)
12	t-C ₄ H ₉	融点 15.17℃
13	n-C ₈ H ₁₇	$n_D^{16.5}$ 1.5931 (Z体)
14	n-C ₈ H ₁₇	$n_D^{16.5}$ 1.5949 (E体)
15	i-C ₈ H ₁₇	融点 74.3℃ (Z体)
16	i-C ₈ H ₁₇	融点 111.4℃ (E体)
17	neo-C ₈ H ₁₇	融点 96.2℃ (Z体)
18	neo-C ₈ H ₁₇	融点 107.7℃ (E体)
19	n-C ₁₀ H ₂₁	n_D^{17} 1.5908 (Z体)
20	n-C ₁₀ H ₂₁	融点 48.2℃ (E体)

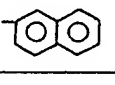







化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
21		融点 113.9℃ (Z体)
22		融点 103.8℃ (E体)
23	-CH ₃	融点 115.7℃
24	-CH=CH ₂	n_D^{27} 1.6422
25	-CH ₂ C ₆ H ₅	融点 96.2℃
26	-CHC ₆ H ₅ CH ₂ C ₆ H ₅	n_D^{16} 1.6103
27	-CH ₂ CN	n_D^{18} 1.6167
28	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	n_D^{24} 1.6009
29	-CH ₂ SC ₆ H ₅	$n_D^{13.5}$ 1.6412
30	-CH ₂ CONH ₂	粘稠油状物 3.64(m, 2H), 4.20(m, 3H), 5.27(br, 2H), 6.96, 7.05, 7.52(ヘテロ環上の各 1H)

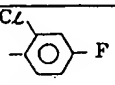
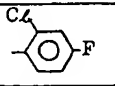
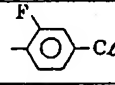
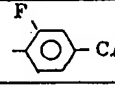
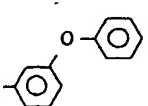
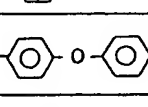
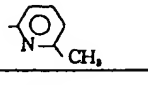
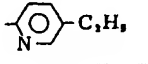
化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
31	-CH ₂ CH ₂ COCH ₃	n_D^{18} 1.6086
32	-CH ₂ O ₂ COCH=CH ₂	n_D^{18} 1.6082
33		n_D^{24} 1.6417
34		融点 112.4℃ (Z体)
35		融点 141.5℃ (E体)
36		n_D^{24} 1.6083
37		粘稠油状物 (Z体) 3.54~4.20(m, 2H), 5.69(dd, 1H), 7.00~7.75(m, 7H)
38		粘稠油状物 (E体) 3.45~4.10(m, 2H), 5.76(dd, 1H), 7.00~7.85(m, 7H)
39		粘稠油状物 (Z体) 3.6~4.0(m, 2H), 5.22(dd, 1H), 6.9~7.81(m, 7H)

化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
40		融点 148.8°C (E 体)
41		粘稠油状物 (Z 体)
42		融点 11.9°C (E 体)
43		粘稠油状物 3.6~3.9 (m, 2H), 5.1~5.5 (m, 1H) 6.9~7.8 (m, 7H)
44		n_D^{18} 1.6313 (Z 体)
45		融点 123.3°C (E 体)
46		n_D^{24} 1.6360
47		n_D^{16} 1.6196

化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
48		粘稠油状物 (Z 体)
49		粘稠油状物 (E 体) 3.71 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.68 (t, 1H) 6.87, 7.00, 6.72 (各 1H, アゾール環の H) 7.00~7.60 (m, 4H)
50		粘稠油状物 (Z 体) 3.75 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.17 (t, 1H), 6.74~7.60 (m, 7H)
51		粘稠油状物 (E 体) 3.67 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.24 (t, 1H), 6.70~7.65 (m, 7H)
52		融点 110.5°C (Z 体)
53		融点 100.4°C (E 体)
54		粘稠油状物 (Z 体)
55		粘稠油状物 (E 体) 3.42 (dd, 1H), 4.45 (t, 1H), 6.16 (dd, 1H), 7.18~7.40 (m, 3H), 6.98, 7.08, 7.56 (各 1H, アゾール環上の H)

化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
56		粘稠油状物 3.6~3.9 (m, 2H), 5.0~5.4 (m, 1H) 6.9~7.8 (m, 6H)
57		粘稠油状物 3.64, 3.72 (各 d, 2H), 5.11, 5.19 (各 t, 1H), 5.92, 5.95 (各 s, 2H), 6.60~6.95 (m, 3H), 7.00, 7.08, 7.53 (各 1H アゾール環上の H)
58		融点 187.5°C (Z 体)
59		融点 214.0°C (E 体)
60		融点 102.7°C
61		n_D^{17} 1.6258
62		n_D^{18} 1.6315
63		n_D^{18} 1.6213

化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ 値 (TMS/CDC ₂ Cl ₃)
64		融点 135.0°C
65		粘稠油状物 3.65~4.38 (m, 2H), 5.22~5.60 (m, 1H), 7.00~7.95 (m, 6H), 8.54~8.76 (m, 1H)
66		粘稠油状物 3.75 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.80~7.80 (m, 7H)
67		$n_D^{18.5}$ 1.6063
68		粘稠油状物 (Z 体) 3.83 (m, 2H), 5.46 (dd, 1H) 6.70~7.80 (m, 6H)
69		粘稠油状物 (E 体) 3.75 (m, 2H), 5.52 (dd, 1H) 6.60~7.80 (m, 6H)
70		$n_D^{17.5}$ 1.6358 (E 体)
71		$n_D^{17.5}$ 1.6458 (Z 体)

化合物 No	R	物性、融点、屈折率、 NMR δ値(TMS/CDCl ₃)
72		粘稠油状物 (Z体) 3.83(m, 2H), 5.59(dd, 1H) 6.75~7.70(m, 6H)
73		融点 146~152°C (E体)
74		粘稠油状物 (Z体) 3.83(m, 2H), 5.42(dd, 1H) 6.90~7.70(m, 6H)
75		融点 114~117°C (E体)
76		n_D^{20} 1.6401
77		n_D^{20} 1.6262
78		$n_D^{25.5}$ 1.6432
79		$n_D^{25.5}$ 1.6332

medium) 3 ml を 3.5 φ cm のシャーレに流し寒天平板培地を作製した。前培養した菌 0.1 ml をシャーレに植え、28°C で4~6日間培養した。供試化合物を二連制で試験し、判定は下記の評価基準に従って肉眼で行なった。

注) DMSO : ジメチルスルホキシド

評価基準

± : 完全に菌の増殖を抑制している

+

++ : 白いコロニーを形成

+++ : 白いコロニーの径が伸びる

結果を表2に示す。

本発明化合物は、人間や動物の真菌感染を克服するのに有用な抗真菌剤である。たとえば、これらは白癬菌属 (*Trichophyton*)、カンジダ属 (*Candida*) の真菌によって引き起こされる局所性真菌感染、粘膜感染、全身性真菌感染の治療に用いることができる。

本発明化合物は、常用の化学療法上許容される希釈剤又は担体、および所望により他の試剤と混合することができ、液剤、クリーム、軟膏、坐剤、錠剤等の剤型で用いることができる。

本発明化合物を局所用塗布剤の形で抗真菌剤として用いる場合、クリーム、軟膏、液剤等の剤型で用いることができる。

塗布剤として用いる場合の実用的濃度としては0.1%以上であろう。

試験例1 白癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)

に対する抗菌力試験

ペプトン10g、ブドウ糖40gを水1Lに溶解しpH 6.0に調整した後、有効成分50ppb (1% DMSO 溶液) 含むサバロー培地 (Sabouraud

表 2

化合物No	生育度	
4	±	+
28	±	+
33	±	±
55	±	+
36	±	±
37	±	±
38	+	+
39	±	±
40	±	±
41	+	++
42	+	±
43	±	±
46	±	±
52	±	±
53	±	±
59	±	±
64	+	+
65	+	+
無処理	+++	+++

試験例2 モルモットを用いた白癬症の治療試験

供試動物として Hartley 系白色雄モルモット (400~600g) を用い、モルモットの背部の3ヶ所の毛を剪毛し、さらに脱毛クリームで約3cm 径の円型に除毛した後、脱毛部の皮膚をサンドペーパーで軽度にはげさせた。サブローグルコース寒天上で培養した白癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) IFO-5466株の菌液 0.1 ml (10⁸ 孢子 / spot) をはげさせた皮膚に塗布接種した。菌接種3日後より、ポリエチレングリコール300を基剤とし供試薬剤を1日1回、11日間菌接種部位当たり 0.2 ml 塗布した。評価は肉眼判定と逆培養試験で行なった。

a) 肉眼判定：菌接種後逐日局所における症状の消長について15日間観察した。

評価基準

- 0：症状の認められない状態
- 1：少数個の小さな紅斑が認められる状態
- 2：紅斑が島状に散在又は融合し、周辺に

発赤を認める状態

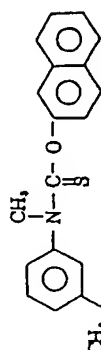
3：鱗屑が認められ、統いて厚い痂皮の形成が認められる状態

4：病変が極期に達し、出血を伴う状態
結果を表3に示す。

表 3

供試薬剤 (濃度)	日数	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
化合物No. 53 (1%)	0.5	1	1	1	1	1	1	1	1.5	1.5	1.5	2.5	2
" (0.1%)	1	2	2	2	2	2.5	3	3	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
化合物No. 35 (1%)	1	1	1	1	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	3	3
" (0.1%)	0.5	1	1.5	1.5	2	2.5	3	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	4
化合物No. 38 (1%)	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3.5	3.5	3.5	3.5	4
" (0.1%)	0.5	2	2	2	2	2.5	2.5	3	3.5	3.5	3.5	3.5	4
トルナフテート (1%)	1	1	1	1	1.5	1	1	1.5	2	2.5	2.5	3.5	3.5
" (0.1%)	0	1.5	1.5	2	2	2.5	3	3	3	3	3	3	3
無処理	1	2	2	2	2	3	3.5	3.5	3.5	3.5	4	4	4

(ト) トルナフテート



b) 逆培養試験法

菌接種15日後にモルモットを犠殺し、菌接種局所全域の皮膚を切り取り細断した。この皮膚片10個(1辺約5mm)を、ペニシリンG 20 i.u./ml、ストレプトマイシン 40 μg/ml を含むサブローグルコース寒天上に置き、27℃で2週間培養して菌集落の有無によって判定した。結果を表4に示す。

表 4

供試薬剤 \ 薬剤濃度	1%	0.1%
化合物No. 53	0/20	7/20
化合物No. 35	0/20	6/20
化合物No. 38	0/20	6/20
トルナフテート	0/20	16/20
無処理	20/20	

次に処方例を示す。尚、部は重量部を示す。

处方例 1

化合物 3 5	1 部
ポリエチレングリコール 3 0 0	9 9 部

を混合溶解して塗布用液剤とする。

処方例 2

化合物 5 3	2 部
ポリエチレングリコール 4 0 0	4 0 部
ポリエチレングリコール 1 5 0 0	5 8 部

を加温下混合溶解した後、冷却して軟膏とする。

处方例 3

化合物 38	2 部
1、2-プロパンジオール	5 部
グリセロールステアレート	5 部
疎ロウ	5 部
イソプロピルミリステート	1 0 部
ポリソルベート	4 部

の混合物を加温し、冷却し、次いで攪拌しながら水も9部を加えクリームとする。

上記以外に製漿上用いられる注射剤、座剤等の処方も可能である。

合成例 2 - (1 - イミダゾリル) - 2 - (4

- イソブチル - 1, 3 - ジチオラン - 1, 3 -
ジチオラン - 2 - イリデン) アセトニトリルの
合成 (化合物 8 及び 9)

1-シアノメチルイミダゾール 0.55g (0.005モル)、二硫化炭素 0.4g (0.005モル) 及びジメチルスルホキシド 10ml の混合溶液に攪拌下水酸化カリウム粉末 0.8g (0.014モル) を添加し、室温下 1 時間反応を行なった。その後 1, 2-ジブromo-4-メチルペンタン 1.5g (0.006モル) を攪拌下滴下し、2 時間反応を行なった。反応終了後、反応液に水 20 ml を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、Z 体 0.45g 及び E 体 0.3g をそれぞれ無色結晶として得た。

乙 体 (化合物 8) 融点 73.3℃ 收率 34%

E 体 (化合物 169) 熔点 118.1℃ 收率 23%

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

// C 07 D 409/06
409/14

7431-4C
7431-4C

(C. 07 D 409/06
233:00
339:00)

(C 07 D 409/14

7138-4C

213:00
233:00

(C-07 D 409/14 339:00)

(C 07 D 409/14
233:00

317:00

339:00

This Page Blank (uspto)